






Artículo de investigación

Caracterización Citogenética de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda remitidos al laboratorio Biogenética Diagnóstica S.A.S, Bogotá, Colombia

Cytogenetic Characterization of patients with Acute Myeloid Leukemia referred to the Biogenética Diagnóstica S.A.S laboratory, Bogotá, Colombia

Geidi Catherine Gaona ¹, Duvan Sebastian Valbuena ², Cladelis Rubio Gómez ³, Katherin Cordón Sanchez ⁴, Milena Rondón-Lagos ⁵ ✉

¹Biólogo, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas-UPTC, Escuela de Ciencias Biológicas. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia.

²Biólogo, Analista en Citogenética, Biogenética Diagnostica S.A.S. Bogotá, Colombia.

³Bacterióloga, Especialista en Gerencia de Servicios de Salud. Coordinadora de Biogenética Diagnostica S.A.S. Bogotá, Colombia.

⁴MsC. Médico Genetista Biogenética Diagnostica S.A.S. Bogotá, Colombia

⁵Escuela de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia

Recepción: 10-nov-2024 **Aceptado:** 28-dic-2024 **Publicado:** 20-enero-2025

Cómo citar: Gaona, G. C., Valbuena, D. S., Gómez, C. R., Sánchez, K. C., & Rondón Lagos, M. (2025). Caracterización Citogenética de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda remitidas al laboratorio Biogenética Diagnóstica S.A.S, Bogotá, Colombia. *Ciencia en Desarrollo*, 16(1). doi: 10.19053/01217488.v16.n1.2025.18625

Resumen

Introducción: La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y neoplasias relacionadas son enfermedades hematológicas agresivas causadas por la expansión clonal de blastocitos inmaduros en sangre periférica y médula ósea. Estos trastornos se caracterizan por ser heterogéneos biológica y clínicamente, lo cual influye directamente en la estratificación del riesgo y el pronóstico del paciente. Considerando lo anterior, la identificación de alteraciones cromosómicas y genéticas en neoplasias hematológicas malignas es crucial para el diagnóstico, pronóstico y clasificación del riesgo del paciente así como para la orientación de la terapia.

Objetivos: Establecer el tipo y la frecuencia de alteraciones cromosómicas de pacientes con LMA remitidos a un laboratorio de tercer nivel en Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en pacientes con diagnóstico de LMA, remitidos al laboratorio Biogenética Diagnóstica S.A.S. entre enero y junio de 2023. La información clínica de los pacientes fue recolectada mediante historias clínicas y bases de datos del laboratorio. Los datos se procesaron utilizando RStudio versión 4.3.1.

Resultados: Se analizaron un total de 60 casos, con una edad media de diagnóstico de 45,75 años. El mayor número de casos perteneció al subgrupo LMA-M3. Se observó alta prevalencia de alteraciones cromosómicas (53,3 % de los casos), siendo la trisomía del cromosoma 8 (16,66 %) la alteración más común, seguida de las translocaciones t(15;17)(q24;q21) (11,7 %) y t(8;21)(q22;q22) (6,66 %). Los cromosomas más alterados fueron los cromosomas 8 (23,3 %), 17 (18,33 %) y 15 (16,66 %). Solo el 21,6 % de los pacientes complementaron el análisis de cariotipo con FISH, de los cuales 9 presentaron resultados positivos para t(15;17) y t(8;21).

Conclusiones: El panorama de las alteraciones cromosómicas más frecuentes fue identificado en una cohorte de pacientes con LMA.

Palabras Clave: Leucemia mieloide aguda, análisis citogenético, alteraciones cromosómicas, FISH.

Abstract

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms are aggressive hematologic diseases caused by clonal expansion of immature blasts in peripheral blood and bone marrow. These disorders are characterized by biological and clinical heterogeneity, which directly influences risk stratification and patient prognosis. Considering the above, the identification of chromosomal and genetic alterations in hematological malignancies is crucial for the diagnosis, prognosis and risk classification of the patient to better guide therapy.

Objectives: To establish the type and frequency of chromosomal alterations in patients with AML referred to a third level laboratory in Bogotá, Colombia.

Materials and Methods: A descriptive, cross-sectional study was carried out in patients with a diagnosis of AML, referred to the laboratory Biogenética Diagnóstica S.A.S. between January and June 2023. The patients' clinical information was collected through medical records and laboratory databases. The data were processed using RStudio version 4.3.1. **Results:** A total of 60 cases were analyzed, with a mean age at diagnosis of 45.75 years. The largest number of cases belonged to the AML-M3 subgroup. A high prevalence of chromosomal alterations was observed in 53.3 % of the cases, with trisomy of chromosome 8 (16.66 %) being the most common alteration, followed by t(15;17)(q24;q21) (11.7 %) and t(8;21)(q22;q22) (6.66 %) translocations. The most altered chromosomes were chromosomes 8 (23.3 %), 17 (18.33 %) and 15 (16.66 %). Only 21.6 % of the patients complemented the karyotype analysis with FISH, of which 9 presented positive results for t(15;17) and t(8;21).

Conclusions: The overview of the most frequent chromosomal alterations was identified in a cohort of AML patients.

Keywords: Acute myeloid leukemia, cytogenetic analysis, chromosomal alterations, FISH.

1. Introducción

La LMA es un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas clínicamente agresivas. Se caracteriza por la proliferación descontrolada de glóbulos blancos inmaduros, inducida por mutaciones de clase I en genes como *FLT3*, *NRAS* y *c-KIT*. Además, implica la interrupción de la diferenciación y maduración mielóide normal, asociada con mutaciones de clase II en genes como *RUNX1-RUNX1T1*, *CEBPA* y *TP53*, en sangre periférica. Adicionalmente, provoca el reemplazo de la médula ósea normal por células malignas, lo que resulta en una baja producción de eritrocitos e insuficiencia medular [1-3].

Este tipo de leucemia representa aproximadamente el 1 % de todos los cánceres y es el segundo tipo más común de leucemia diagnosticada en adultos a nivel mundial, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 68 años. Se observa un ligero aumento en la incidencia entre hombres en comparación con mujeres [4]. En Colombia, se registraron 1,085 casos de LMA en adultos para el año 2021, siendo los hombres los más afectados, representando el 53.43 % del total de casos diagnosticados. Además, este tipo de leucemia abarca entre el 15 % y el 20 % de los casos en la población pediátrica [5].

Según la clasificación establecida por el Grupo Cooperativo Francés-Estadounidense-Británico (FAB), la LMA se puede categorizar por morfología y citoquímica complementada con inmunofenotipado, que tiene en cuenta el tipo de célula a partir de la cual se desarrolla la leucemia, el nivel de madurez de estas y un porcentaje de al menos el 30 % de células blásticas en la médula ósea [6]. Esta clasificación tiene en cuenta ocho subtipos de LMA (M0 a M7). Sin embargo, esta clasificación no reconoce la importancia de los cambios mielodisplásicos en las LMA, ni las alteraciones citogenéticas. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un marco de agrupación mejorado y actualizado basándose en morfología, inmunofenotipo, características clínicas y características genéticas recurrentes para identificar distintos subtipos de LMA con vías moleculares definidas [7, 8]. Esta clasificación permite evidenciar que el perfil genético de la LMA es considerablemente heterogéneo, y solo unas pocas mutaciones están presentes en más de una cuarta parte de los pacientes, lo que permite establecer que el diagnóstico clínico de LMA incluye un grupo diverso de neoplasias malignas genéticamente distintas [9].

Teniendo en cuenta los hallazgos citogenéticos, organizaciones que fomentan la investigación como el Cancer and Leukemia Group B (CALGB) y el Medical Research Council (MRC), han establecido una categorización del riesgo citogenético del paciente con LMA según la presencia de mutaciones genéticas y cromosómicas. Por ejemplo, las translocaciones t(8;21), t(15;17), t(16;16) o la inversión inv(16) [10-12], han sido asociadas con un bajo riesgo y, por tanto, con una probabilidad de supervivencia más alta. Por su parte, el riesgo intermedio ha sido asociado con alteraciones cromosómicas tales como: t(9;11), trisomía del cromosoma 8, citogenética normal (CN-AML), y mutaciones genéticas como la fusión de los genes *MLLT3-MLL* [13]. De resaltar qué la monosomía de los cromosoma 5 o 7, la translocación t(6;9), la inversión del cromosoma 3 y mutaciones en el dominio tirosina quinasa

(TKD) del gen *FLT3* (*FLT3-TKD*), conllevan a un alto riesgo de fracaso del tratamiento y un aumento en la probabilidad de deceso [14]. Lo anterior muestra la naturaleza heterogénea de la LMA tanto a nivel biológico como clínico, dada la diversidad de alteraciones cromosómicas y genéticas asociadas. Esta variabilidad dificulta la comprensión de su patogénesis, lo que a su vez puede afectar la precisión del pronóstico y la efectividad de la terapia. De hecho, ha sido indicado que muchos pacientes con LMA y neoplasias relacionadas con un diagnóstico inespecífico recaen eventualmente [15].

En Colombia, la investigación sobre el tipo y la frecuencia de las alteraciones cromosómicas y genéticas asociadas con la LMA y neoplasias relacionadas es limitada en laboratorios de tercer nivel. Estos estudios, que emplean técnicas de citogenética de bandas y citogenética molecular, son esenciales para mejorar la estadificación de las enfermedades y orientar el tratamiento de los pacientes. La falta de estos análisis resalta la necesidad urgente de identificar y caracterizar estas alteraciones para lograr un diagnóstico completo de esta patología.

Además, la identificación de alteraciones genéticas y su correlación con características demográficas y clinicopatológicas, como la edad avanzada, el género y el estado funcional deficiente, proporciona una comprensión más completa de la evolución y progresión de la enfermedad. Esto, a su vez, facilita la identificación de nuevas dianas terapéuticas [16], la predicción de la respuesta al tratamiento y la identificación de las poblaciones más susceptibles a desarrollar enfermedades hemato-oncológicas como la LMA y neoplasias relacionadas [17]. Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar el tipo y la frecuencia de las alteraciones cromosómicas en pacientes con LMA y neoplasias relacionadas que fueron remitidos al laboratorio Biogenética Diagnóstica S.A.S durante el primer semestre de 2023.

2. Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y transversal en pacientes diagnosticados con LMA y neoplasias relacionadas, quienes fueron remitidos al laboratorio Biogenética Diagnóstica S.A.S. en Bogotá, Colombia, entre enero y junio de 2023. Los datos clínicos de los pacientes, incluyendo edad, sexo, sintomatología, resultados del cariotipo (siguiendo las normas del ISCN, 2020), resultado positivo/negativo para FISH y antecedentes de otras patologías, fueron recopilados retrospectivamente mediante la revisión de historias clínicas y de la base de datos Athenea. La sistematización de la información se llevó a cabo utilizando Microsoft Excel versión 2010. Fueron incluidos pacientes con diagnóstico confirmado de LMA y neoplasias relacionadas, resultados de citometría de flujo u otros exámenes a la hora del diagnóstico, cualquier edad y sexo, pacientes remitidos a cariotipo y FISH. Además, se garantizó que las historias clínicas contaran con la información necesaria para el estudio. Fueron excluidos casos con diagnóstico distinto a LMA y neoplasias relacionadas, así como LMA inducida por terapia u otros síndromes asociados, y aquellos para los cuales no se tenía acceso a la historia clínica.

3. Análisis de datos

Las variables evaluadas en el estudio incluyeron sexo, edad de diagnóstico, categoría de edad, resultados del análisis citogenético (cariotipo normal o alterado), cromosomas involucrados en la alteración, tipo de alteración, resultado de FISH (positivo o negativo). Para las variables cualitativas como sexo, categoría de edad y resultados del análisis citogenético, se empleó la prueba de Chi-cuadrado (X^2) para determinar la posible dependencia entre estas variables. El estudio solo consideró una variable cuantitativa (edad de diagnóstico), para la cual se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney-Wilcoxon para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas según el sexo del paciente. Las demás variables se analizaron en términos de frecuencia. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando R Studio versión 4.3.1 y se consideraron valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

4. Resultados

Se revisaron 1165 casos en el laboratorio Biogenética Diagnóstica S.A.S., de los cuales, 60 fueron diagnosticados con LMA y cumplían con los demás criterios de inclusión. Los hombres representaron el 56,6 % y las mujeres el 43,3 %. Entre ellos, el 85 % eran adultos (>15 años) y el 15 % pediátricos (≤ 15 años). En general, la edad media de diagnóstico fue de 45,75 años, con un mínimo de 4 años y un máximo de 96 años. La edad media y el rango de los pacientes por categoría de edad fue de 52,29 (16-96) años en adultos y de 8,67 (4-15) años en pediátricos. En cuanto al sexo se obtuvo una media de edad de diagnóstico en mujeres y hombres de 52,69 y 40,44 años respectivamente. La Prueba U de Mann-Whitney-Wilcoxon no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0.084$).

De los pacientes incluidos, 40 casos (66 %) carecían de información sobre la subclasificación, mientras que solo 20 casos disponían de datos sobre el subgrupo de LMA, conforme a los criterios de clasificación FAB. Dentro de este último grupo, la LMA-M3 fue la más prevalente, con un 13,3 %, seguida por la LMA-M2 con un 6 %, la LMA-M4 con un 5 %, la LMA-M5 con un 3,3 %, y la LMA-M6 también con un 3,3 % (Tabla 1).

En este caso, el tipo de muestra más común para cariotipo de estados leucémicos fue aspirado de médula ósea (95 % de los casos), mientras que solo el 5 % se llevó a cabo a partir de muestras de sangre periférica. Por otro lado, de los casos analizados, el 53,3 % correspondieron a cariotipos alterados, el 36,6 % no mostró ninguna alteración y en el 10 % no se observó crecimiento celular.

Las alteraciones en el cariotipo fueron más frecuentes en hombres (35.18 %) que en mujeres (24.07 %), y se observaron con mayor incidencia en adultos (48.14 %) en comparación con pacientes pediátricos (11.11 %). No se encontró una correlación significativa entre el sexo y la categoría de edad con respecto a la presencia o ausencia de un cariotipo alterado ($p=0.687$ y $p=0.787$, respectivamente).

En total, 45 alteraciones cromosómicas distintas fueron identificadas, siendo las alteraciones estructurales las más pre-

Tabla 1: Características demográficas, edad de diagnóstico y clasificación FAB de pacientes con LMA.

Características	Número de pacientes
	n (%)
Total de pacientes	60
Adultos (>15 años)	51 (85 %)
Pediátricos (≤ 15 años)	9 (15 %)
Sexo	
Mujer	
General	27
Adultos	23
Pediátricos	3
Hombre	
General	35
Adultos	28
Pediátricos	6
Edad de diagnóstico (años)	
Media general (rango)	46 (4-96)
Media de edad adultos (rango)	52,29 (16-96)
Media de edad pediátricos (rango)	8,67 (4-15)
Media de edad en mujeres	52,69
Media de edad en hombres	40,44
Subtipos según la FAB	
M0	0
M1	0
M2	4(6,6)
M3	8(13,3)
M4	3(5)
M5	2(3,3)
M6	2(3,3)
M7	1(1,6)
Sin subclasificación	40(66)

valentes (73.3 %) en comparación con las alteraciones numéricas (26.6 %) (Figuras 1 y 2). Las translocaciones fueron las alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes, seguidas de isocromosomas (i) y cromosomas marcadores (mar). Las alteraciones más frecuentes en hombres fueron la $t(15;17)(q22;q21)$ (19.35 %) y la trisomía 8 (16.6 %), y en mujeres fue la trisomía 8 (19.35 %) seguida de la deleción del cromosoma 5 (12.5 %). Algunas de las alteraciones cromosómicas identificadas se evidencian en la Figura 2.

En cuanto a las alteraciones cromosómicas numéricas, la trisomía del cromosoma 8 fue la más común, identificada en el 16.66 % de los casos analizados y en el 31.25 % de los casos con cariotipo alterado. Las alteraciones que siguieron en frecuencia fueron las translocaciones $t(15;17)(q24;q21)$ en un 11,7 %, la $t(8;21)(q22;q22)$ (6,66 %), y la monosomía del cromosoma 20 (5 %). Además, alteraciones como la monosomía del cromosoma 3, $der(5)$, $del(5)(q22)$, $del(7)(q22)$, $del(9)(q22q33)$, $der(5)$, $add(12)(p12)$ presentaron una frecuencia del 3,33 % (Figura 2). En menor proporción se evidenciaron alteraciones como la monosomía del cromosoma 5, $add(7)(q36)$, $t(9;22)(q34;q11.2)$ $t(16;16)(p13;q22)$, $del(17)(p13)$, $del(20)(q13)$ (Tabla 2).

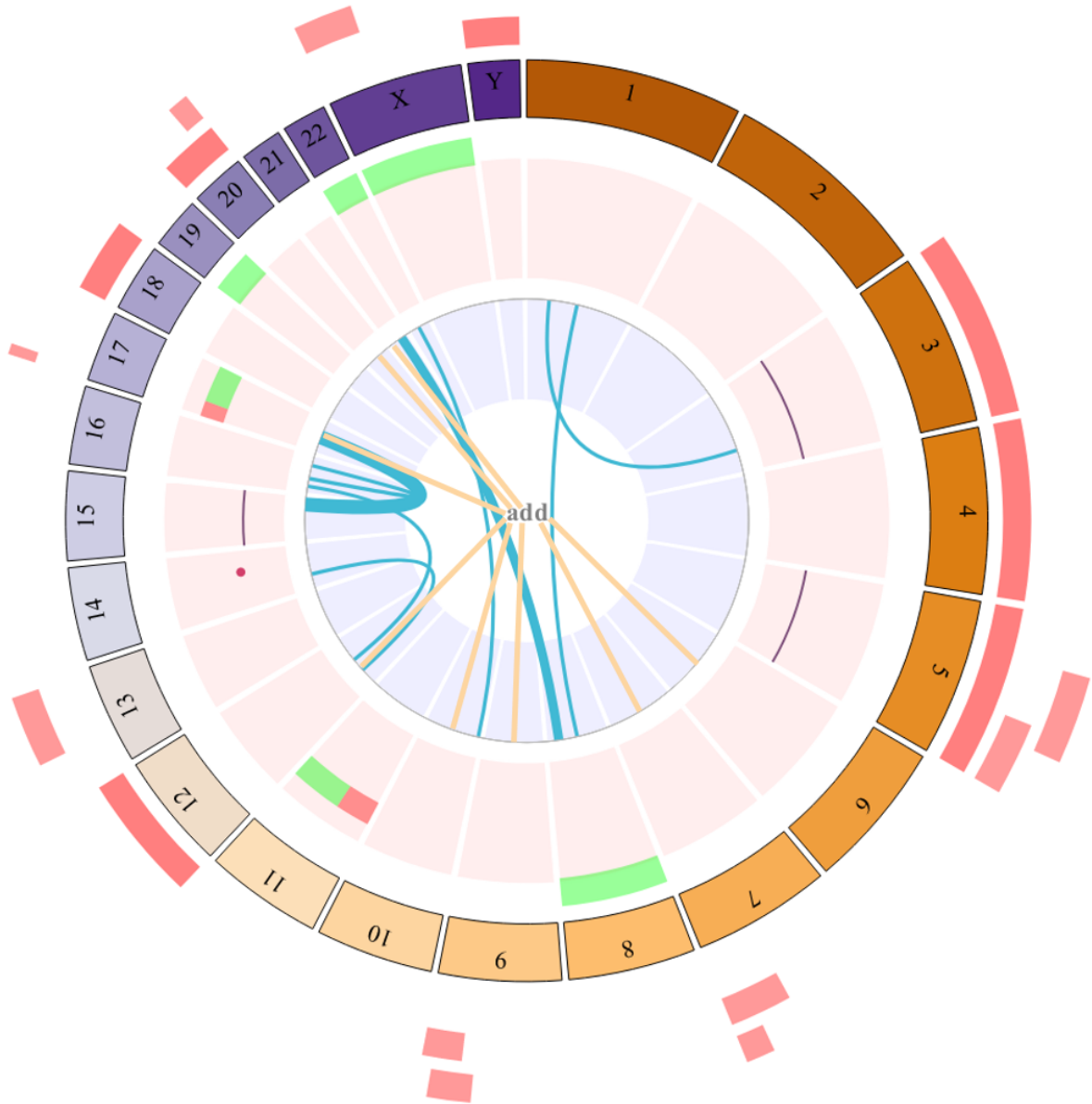


Figura 1: Diagrama Circos de las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, observadas en la cohorte de pacientes con LMA y neoplasias relacionadas. El anillo exterior indica deleciones intersticiales como: $\text{del}(5)(q11.2q23)$, $\text{del}(9)(q22q33)$, $\text{del}(13)(q14q33)$ y la deleción terminal $\text{del}(7)(q31)$, la cual se representa en este anillo, debido a que se solapa con la otra deleción del 7, cuyo punto de corte es más cercano al centrómero. El siguiente anillo indica deleciones terminales, entre las que se encuentran $\text{del}(X)(p11.2)$, $\text{del}(5)(q22)$, $\text{del}(7)(q22)$, $\text{del}(9)(q31)$, $\text{del}(17)(p13)$ y $\text{del}(20)(q13)$. Luego, se puede evidenciar la pérdida de cromosomas completos (-Y, -3, -4, -5, -12, -18, -20), seguido del número del cromosoma. El anillo de color verde permite evidenciar las ganancias de cromosomas completos como lo fueron las trisomías de los cromosomas X, 8, 19, 22. En el siguiente anillo (color rosa) se observan en primer lugar los Isocromosomas (barra verde/roja que representa la ganancia/pérdida que caracteriza a esta alteración). Las líneas de color morado hacen referencia a los cromosomas derivados, como los son: $\text{der}(3)$, $\text{der}(5)$ y $\text{der}(15)$. El punto (color rojo) nos indica la fragilidad del cromosoma 14, $\text{fra}(14)(q24)$. El último anillo (en el centro del gráfico de circos) indica alteraciones cromosómicas que involucran a más de un cromosoma. Estas alteraciones incluyen: $\text{t}(1;3)(p36;q23)$, $\text{t}(1;8)(p22;q21.1)$, $\text{t}(8;21)(q22;q22)$, $\text{t}(9;22)(q34;q11.2)$, $\text{t}(12;14)(p13q13)$, $\text{t}(12;16)(q13;p13)$, $\text{t}(15;17)(q22;q21)$ y $\text{t}(16;16)(p13;q22)$ (líneas de color azul), las alteraciones más frecuentes tienen un mayor grosor. En este mismo anillo, se evidencian las adiciones de material de origen desconocido (add) (líneas beige) correspondientes a $\text{add}(6)(q25)$, $\text{add}(7)(q36)$, $\text{add}(9)(p27)$, $\text{add}(10)(q26)$, $\text{add}(12)(p12)$, $\text{add}(17)(q22)$, $\text{add}(20)(p13)$ y $\text{add}(21)(q22)$. El diagrama de circos se diseñó en el software estadístico R utilizando la biblioteca BioCircos, y se editó en el software de power point para representar la adición de material de origen desconocido (add), que no se encuentran en la biblioteca antes mencionada. De resaltar que no se representaron los cromosomas marcadores en el diagrama debido a que se desconoce su origen.

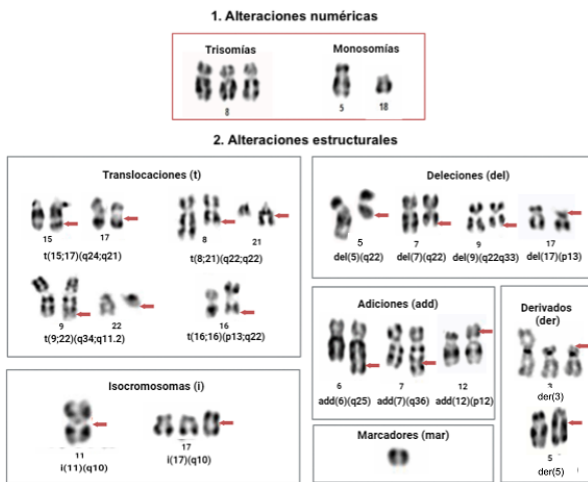


Figura 2: Alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales en LMA y neoplasias relacionadas. 1) Alteraciones numéricas. Trisomías y monosomía. 2) Alteraciones estructurales. Translocaciones: t(15;17)(q24;q21);t(8;21)(q22;q22);t(9;22)(q34;q11.2);t(16;16)(p13;q22). Isocromosomas: +i(17)(q10); i(11)(q10). Delecciones: del(5)(q22); del(7)(q22); del(17)(p13). Material adicional de origen desconocido: add(6)(q25); add(7)(q36); add(12)(p12). Cromosomas Derivados: der(3); der(5). Cromosomas Marcadores: mar.

Tabla 2: Características demográficas, edad de diagnóstico y clasificación FAB de pacientes con LMA.

Alteración cromosómica	Frecuencia (%)
8	16,67
t(15;17)(q22;q21)	11,67
t(8;21)(q22;q22)	6,67
mar	5
-20	5
add(12)(p12)	3,33
del(5)(q22)	3,33
del(7)(q22)	3,33
del(9)(q22q33)	3,33
del(9)(q31)	3,33
der(5)	3,33
-3	3,33
add(6)(q25)	1,667
add(7)(q36)	1,667
add(9)(p27)	1,667
add(10)(q26)	1,667
add(17)(q22)	1,667
add(20)(p13)	1,667
add(21)(q22)	1,667
del(X)(p11.2)	1,667
?del(5)(q11.2q23)	1,667
del(7)(q31)	1,667
del(13)(q14q33)	1,667
del(17)(p13)	1,667
del(20)(q13)	1,667
der(3)	1,667
der(15)	1,667
fra(14)(q24)	1,667
i(11)(q10)	1,667
i(17)(q10)	1,667
t(1;3)(p36;q23)	1,667
t(1;8)(p22;q21.1)	1,667
t(7;15;17)(q22;q24;q21)	1,667
t(9;22)(q34;q11.2)	1,667
t(12;14)(p13q13)	1,667
t(12;16)(q13;p13)	1,667
t(16;16)(p13;q22)	1,667
menosY	1,667
-4	1,667
-5	1,667
-12	1,667
-18	1,667
X	1,667
19	1,667
22	1,667

Los cromosomas más alterados, fueron los cromosomas 8 (23,33 %), 17 (18,33 %), 15 (16,66 %), 5 (10 %), 9 (10 %) y el 7 (8,33 %). De resaltar que, el único cromosoma que no presentó alteraciones fue el cromosoma 2 (figura 3).

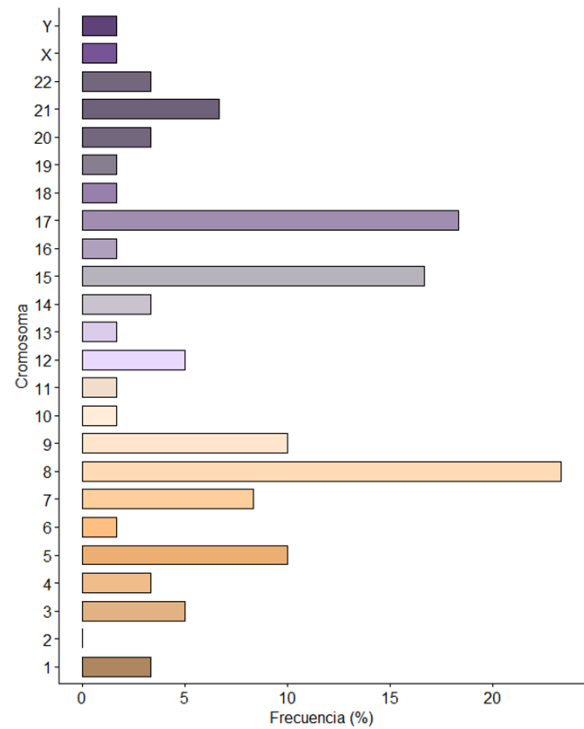


Figura 3: Cromosomas más afectados por alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales en los pacientes con LMA y neoplasias relacionadas.

Es importante mencionar qué fueron identificados dos cariotipos complejos caracterizados por presentar más de cuatro alteraciones cromosómicas no relacionadas entre sí. Específicamente, el primer cariotipo complejo mostró metafases hipotetraploides con múltiples alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, siendo el cariotipo compuesto el siguiente: 87,XXXX,-3,-3,-4,del(5)(q22)x2,del(7)(q22)x2,i(11)(q10)x2,t(12;14)(p13q13)x2,der(15)x2,-20,-20,-20,add(20)(p13)[cp6] (Figura Suplementaria 1).

El segundo cariotipo complejo exhibió dos clones celulares, uno alterado y otro normal. El clon alterado fue el más prevalente, encontrado en el 67 % de las metafases analizadas, y se caracterizó por mostrar un cariotipo complejo hipodiploide con las siguientes alteraciones: t(1;8)(p22;q21.1), der(3)x2, der(5), add(9)(p27), del(13)(q14q33) y t(16;16)(p13;q22). El clon normal, fue el menos frecuente, observado en el 33 % de metafases restantes (42-44 XY,t(1;8)(p22;q21.1),der(3)x2,der(5),+add(9)(p27),+add(10)(q26),del(13)(q14q33),t(16;16)(p13;q22),marx2[7cp]/46,XY[4]).

En cuanto a los ensayos de citogenética molecular (FISH), únicamente 13 pacientes tuvieron disponibles los resultados de este análisis. De estos, se detectaron resultados positivos en 9 casos, lo que representa el 66,6 % del total de pacientes incluidos en el estudio. Dentro de estos resultados positivos, el 66,6 % correspondió a la t(15;17) que genera la fusión de los genes PML/RAR α , mientras que el 33,3 % se atribuyó a la t(8;21) que genera la fusión génica de RUNX1T1/RUNX1. Además, 16 casos presentaron resultados negativos para alteraciones como inv(16), del(17) TP3, t(9;11) y t(9;22) (figura 4). De resaltar que el uso de FISH permitió la identificación

de translocaciones como t(15;17) y t(8;21) en 4 pacientes cuyo cultivo celular para citogenética de bandas no evidenció crecimiento celular.

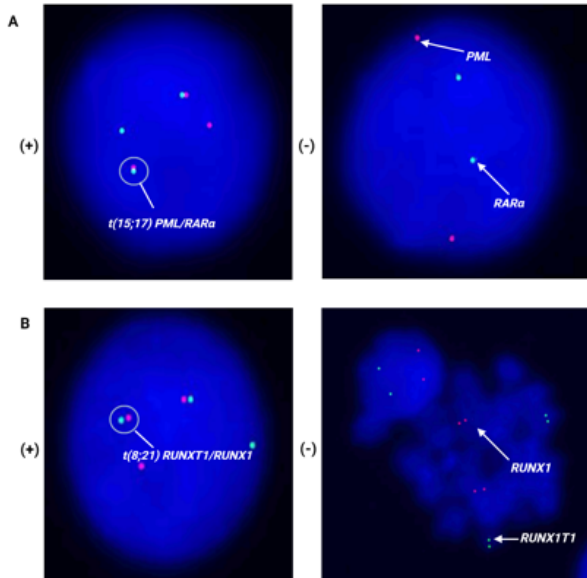


Figura 4: Resultados positivos (+) y negativos (-) de FISH. A) t(15;17)(q24;q21) PML/RAR α con el uso de la sonda doble Fusión ON PML/RARA t(15;17) de Cytocell, en donde la señal verde corresponde al gen RARA [17(q21)], la señal roja al gen PML [15(q24)], y la señal amarilla al gen de fusión PML/RARA. B) t(8;21)(q22;q22) RUNX1T1/RUNX1 empleando la sonda doble fusión ON AML/ETO t(8;21) de Cytocell, en donde la señal verde corresponde al gen RUNX1T1 [8(q21)], la señal roja al gen RUNX1 [21(q22)], y la señal amarilla al gen de fusión RUNX1T1/RUNX1.

5. Discusión

El análisis citogenético proporciona una visión integral del genoma y representa un componente fundamental en la identificación y comprensión de los reordenamientos cromosómicos, mutaciones genéticas y expresión génica anormal en enfermedades hematológicas y oncológicas como la LMA. Este análisis es crucial para establecer factores de diagnóstico y pronóstico, así como sistemas de estratificación de riesgo que guíen de manera precisa el tratamiento de los pacientes según el subtipo tumoral. Además, sirve como base para la identificación de nuevas dianas terapéuticas [18].

En este estudio, se observó una edad media de diagnóstico de 45,75 años y una mediana de edad de 46 años en los pacientes con LMA. Este valor es inferior al reportado en la Unidad de Cancerología del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín, Colombia, donde se encontró una edad media de diagnóstico de 57 años [19] y 52 años [20] en pacientes con LMA. También, es considerablemente menor a la edad media de diagnóstico reportada en países latinoamericanos como Chile (55,4 años) [21]. Por otro lado, en Estados Unidos, tanto la Red Nacional Integral del Cáncer de 2016 como la Sociedad Americana del Cáncer también informan una mediana de edad más alta en el momento del primer diagnóstico de LMA, que es de 68 años [22, 23]. Por el contrario, en investigaciones llevadas a cabo en Asia, cuyo objetivo fue analizar el perfil citogenético de

pacientes con leucemia mieloide aguda de *novoo*, reportaron una mediana de edad más baja (39 años), en contraste con el valor encontrado en este estudio [24]. Esta diferencia de edades de diagnóstico puede deberse a características étnicas, geográficas y demográficas propias de las poblaciones [25]. Por su parte, la media de edad de diagnóstico por categoría de edad es muy cercana a las cifras reportadas por Cuenta de Alto Costo en 2020, siendo estas de 9 años en pediátricos y en adultos de 57 años [26, 27].

En cuanto al género, se observó una ligera prevalencia de casos de LMA en hombres en comparación con las mujeres, lo cual concuerda con la tendencia observada en la mayoría de los estudios y en las estadísticas nacionales, según el Centro de Estadísticas del Cáncer de Estados Unidos [28-31]. En contraste, Oliveira en 2019 [32], reportó una mayor frecuencia de casos de LMA en mujeres (50.8%) en comparación con los hombres (49.2%) en una cohorte de pacientes diagnosticados con LMA en la Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Santander. Similar a nuestro estudio, no encontraron diferencias significativas entre la edad de diagnóstico y el género.

El subgrupo más prevalente de LMA según el sistema de clasificación FAB identificado en este estudio fue la LMA-M3, seguida de la LMA-M2. Este hallazgo coincide con observaciones similares en Brasil [33], la India [30] y Sudán [34]. Sin embargo, investigaciones en Alemania [35], Estados Unidos [36] y Malasia [37] han reportado como subtipos mayoritarios la LMA-M2, seguida de la LMA-M4. En contraste, en Medellín, Colombia, el subtipo más frecuente identificado fue la LMA-M5 [38].

La LMA se caracteriza por un alto grado de heterogeneidad con respecto a anomalías cromosómicas, variantes genéticas y cambios en la expresión de múltiples genes. En este estudio se identificaron alteraciones cromosómicas en el 53,3% de los casos analizados. Esta frecuencia, coincide con lo reportado en la literatura para la prevalencia de anomalías cromosómicas en LMA (>50% de los casos evidencian anomalías cromosómicas numéricas y estructurales) [39]. También, se encontraron porcentajes similares [30, 38] y valores inferiores [40] en otros reportes.

En concordancia con estudios previos [41, 42] se encontró una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas estructurales con respecto a las numéricas, siendo la trisomía 8 la alteración cromosómica más frecuente en los pacientes con LMA. Esta se presentó como anomalía única o junto con otras aberraciones cromosómicas clonales. De resaltar que los pacientes con trisomía 8 como única anomalía citogenética se han asociado con un pronóstico intermedio. Los pacientes con esta alteración, además de aberraciones cromosómicas favorables mantienen un buen resultado clínico y los pacientes con trisomía 8 junto con otras alteraciones muestran el peor pronóstico (en la mayoría de los casos cariotipos complejos) [43, 44]. La segunda alteración más frecuente correspondió a la t(15;17)(q24;q21), la cual ha sido reportada como la más frecuente en el Norte de India [45] y en la mayoría de estudios realizados en Colombia. Se han descrito alteraciones citogenéticas secundarias en alrededor del 40% de los casos, dadas principalmente por: +8 (10-15%); del(7q), del(9q), lo cual se asocia con un riesgo favorable cuando los regímenes de

tratamiento incluyen ácido trans-retinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO). Estos tratamientos han demostrado tasas significativas de remisión completa [46].

La tercera alteración más frecuente fue la $t(8;21)(q22;q22)$, reportada en cerca de 6-20 % de los casos. Esta alteración conlleva a la fusión de los genes *RUNX1* y *RUNX1T1*, generando el transcrito de fusión (*RUNX1/ETO*) [47]. Esta translocación es descrita con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, y muestra un pronóstico favorable. Se ha caracterizado como la alteración más frecuente en LMA en Malasia [37]. Es importante resaltar que a pesar de su pronóstico favorable se puede presentar recaída en el 30 % de casos, por lo que se suelen sugerir estudios de seguimiento. Las alteraciones adicionales comunes en este caso son $-X$, $-Y$, $del(9)(q22)$, $+8$ y $+4$ [48].

Por su parte, la $del(9)$, se ha descrito en LMA como cambio primario. Sin embargo, en el 15 % con la pérdida de un cromosoma sexual y en el 10 % de los casos se encuentra asociada a $t(8;21)$ como se evidenció en el presente estudio [49]. Las anomalías citogenéticas de riesgo bajo e intermedio, tales como: $+8$, $t(16;16)(p13.1;q22)$; $t(15;17)(q24;q21)$ y $t(8;21)(q22;q22)$, se identificaron en 23 pacientes (38,33 %). Estas alteraciones son fundamentales en el pronóstico de los pacientes con LMA ya que la tasa de supervivencia a largo plazo con citogenética favorable es de aproximadamente el 65 % [50].

Los pacientes con hallazgos citogenéticos normales tienen un riesgo intermedio con una tasa de supervivencia del 35 % y los pacientes con alteraciones cromosómicas de alto riesgo como las encontradas en este análisis (especialmente la monosomía 5, $del(5)$, $del(7)$, $add(7)$, $t(9;22)(q34;q11.2)$, $del(17)$, $add(17)$) tienen un pronóstico desfavorable, con una tasa de supervivencia a largo plazo de menos del 10 % [51].

En este estudio, la mayoría de los casos se identificaron con citogenética favorable, con excepción de los casos que presentaron las alteraciones anteriormente mencionadas y cariotipo complejo. No se identificaron otras anomalías citogenéticas desfavorables, como $inv(3)$, $t(6;11)$, $t(10;11)$ y se observaron alteraciones no reportadas previamente en LMA como lo son la $t(1;8)(p22;q21.1)$, $t(12;16)(q13;p13)$, $add(21)(q22)$, $add(12)(p12)$, entre otras, las cuales pueden ser inducidas por otros factores como la terapia. Los cariotipos complejos, por su parte, constituyen del 10 al 12 % de todos los casos de LMA [52, 53] y se asocian con un muy mal pronóstico, debido a que cada una de las alteraciones presentes generan un aumento del riesgo. La incidencia de cariotipos complejos aumenta con la edad más avanzada, lo que es consistente con las edades de los pacientes con cariotipo complejo en el presente estudio (mujer de 62 años y hombre de 93 años). Los cariotipos observados se caracterizaron por el predominio de aberraciones que conducen a la pérdida de material cromosómico (monosomías, deleciones y translocaciones desequilibradas), hay prevalencia de cromosomas marcadores, adiciones de material de origen desconocido y cromosomas derivados en los cuales se desconoce la alteración que los originó [46]. Las tasas de remisión completa en adultos mayores de 60 años con ≥ 5 anomalías son muy bajas, del 7 % al 26 % [54]. Finalmente, la implementación de pruebas de hibridación in situ por fluorescencia (FISH) en el diagnóstico

de LMA y neoplasias relacionadas, permite la detección de reordenamientos crípticos, alteraciones de baja proporción y es fundamental para identificar anomalías en casos donde las extensiones metafásicas para análisis son insuficientes, o cuando el crecimiento celular en citogenética de bandas no es óptimo, como se observó en este estudio.

6. Conclusiones

La integración de técnicas citogenética de bandas y citogenética molecular en la detección y descripción precisa de las alteraciones cromosómicas y genéticas, permite realizar un análisis más completo de todo el genoma en la LMA y neoplasias relacionadas, así como caracterizar variantes específicas no detectables por otras técnicas. De la misma manera, proporciona orientación para los estudios posteriores de alteraciones cromosómicas y genéticas que son fundamentales para la estadificación del riesgo. Se recomienda evaluar el tipo y la frecuencia de alteraciones cromosómicas, así como las características demográficas de los pacientes con LMA, durante un mayor periodo de tiempo para obtener una caracterización citogenética más amplia de este tipo de leucemia en el país, así como contemplar la posibilidad de correlacionarlas con curvas de supervivencia. El análisis cromosómico, realizado mediante la aplicación de citogenética de bandas y molecular, es el factor pronóstico más importante para predecir la tasa de remisión, la recaída y la supervivencia general de los pacientes con LMA y neoplasias relacionadas.

Consideraciones éticas

En este estudio, no se realizaron intervenciones a los pacientes. Los datos de las variables clinicopatológicas y los resultados de citogenética fueron recopilados de la base de datos Athenea y de los registros en las historias clínicas. El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en todas las fases de realización del presente estudio.

Financiación

Este estudio no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de Biogenética Diagnóstica S.A.S por el apoyo en la realización de la presente investigación.

Referencias

- [1] O. K. Weinberg, A. Porwit, A. Orazi, R. P. Hasserjian, K. Foucar, E. J. Duncavage, et al., "The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia," *Virchows Arch.*, vol. 482, no. 1, pp. 27–37, 2023. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-022-03430-4>
- [2] Arber DA. Acute Myeloid Leukemia. *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. 1 de enero de 2018;429-466.e5.
- [3] L. F. Newell and R. J. Cook, "Advances in acute myeloid leukemia," *BMJ*, vol. 375, p. n2026, Oct. 2021. [Online]. Available: <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2026>
- [4] M. Yi, A. Li, L. Zhou, Q. Chu, Y. Song, K. Wu, et al., "The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017," *J. Hematol. Oncol.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–16, 2020. [Online]. Available: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00908-z>
- [5] Cuenta de Alto Costo. Leucemias en Colombia, ¿cuál es el panorama de la enfermedad en la población adulta?. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org>
- [6] G. Abdul-Hamid, "Classification of Acute Leukemia," in *Acute Leukemia - The Scientist's Perspective and Challenge*, 2011. [Online]. Available: <https://www.intechopen.com/chapters/25114>
- [7] J. D. Khoury, E. Solary, O. Abla, Y. Akkari, R. Alaggio, J. F. Apperley, et al., "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms," *Leukemia*, vol. 36, no. 7, pp. 1703–1719, 2022. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01613-1>
- [8] R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos, A. D. Attygalle, I. B. de O. Araujo, E. Berti, et al., "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms," *Leukemia*, vol. 36, no. 7, pp. 1720–1748, 2022. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2>
- [9] C. D. Di Nardo and J. E. Cortes, "Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications," *Hematology*, vol. 2016, no. 1, pp. 348–355, 2016. [Online]. Available: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.348>
- [10] Walter J. Leucemia mieloide aguda. *Leukemia & lymphoma society*. 2011. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_aml.pdf
- [11] K. Kelemen, "The Role of Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutation in the Diagnosis and Management of Myeloid Neoplasms," *Life*, vol. 12, no. 1, p. 109, 2022. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/1/109/htm>
- [12] S. Al-Harbi, M. Aljurf, M. Mohty, F. Almohareb, and S. O. A. Ahmed, "An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1," *Blood Adv.*, vol. 4, no. 1, pp. 229–238, 2020. [Online]. Available: <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000168>
- [13] "Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 22, pp. 2059–2074, 2013. [Online]. Available: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301689>
- [14] J. S. Ahn and H. J. Kim, "FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: a review focusing on clinically applicable drugs," *Blood Res.*, vol. 57, no. Suppl, pp. S32–S36, 2022. [Online]. Available: <https://www.bloodresearch.or.kr/journal/view.html?doi=10.5045/br.2022.2022017>
- [15] P. Auberger, J. Tamburini-Bonnefoy, and A. Puissant, "Drug Resistance in Hematological Malignancies," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 17, p. 6091, 2020. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6091/htm>
- [16] N. Put, L. Michaux, and P. Vandenberghe, "The cytogenetic and molecular diagnosis of haematological malignancies: an overview of current techniques," *Belg. J. Hematol.*, no. 5, pp. 3–11, 2014. [Online]. Available: <https://www.aries.nl/wp-content/uploads/2018/08/3-11-5.pdf>
- [17] D. J. DeAngelo, E. Jabbour, and A. Advani, *Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia*, Ed. Book, no. 40, pp. 330–342, 2020. [Online]. Available: https://doi.org/10.1200/EDBK_280175
- [18] BM. Bendari, S. Sraidi, and N. Khoubila, "Haematological Malignancies: Overview of the Recent Progresses in Genetics," in *Cytogenetics - Classical and Molecular Strategies for Analysing Heredity Material*, 2021. [Online]. Available: <https://www.intechopen.com/chapters/76589>
- [19] L. Duque-Sierra, C. Restrepo-Perdomo, A. Zapata-Cárdenas, J. Duque-Ortega, J. Donado-Gómez, and G. Mejía, "Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda. Medellín, Colombia," *CI-MEL Cienc. Investig. Méd. Estud. Latinoam.*, vol. 11, no. 2, pp. 72–77, 2006. [en línea]. Disponible: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71711207>
- [20] M. Correa, A. Madrid Muñoz, F. Vallejo, M. Cárdenas, V. Colorado, and H. Gómez, "Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010," *Rev. Colomb. Hematol. Oncol.*, vol. 4, no. 2, p. 40, 2017. [Online]. Available: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/236>
- [21] M. Fuentes, P. Rojas, D. Ernst, M. Ocqueteau, P. Bertin, M. Sarmiento, et al., "Results of acute myeloid leukemia treatment. Analysis of 63 patients between 2010–2014," *ev. Med. Chil.*, vol. 143, no. 10, pp. 1269–1276, 2015. [Online]. Available: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015001000005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- [22] Cancer Statistics Center. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics: Estimated new AML cases. 2023. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org>
- [23] Leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos | Sociedad Americana del Cáncer [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia.html>

- [24] C. Y. Meng, P. J. Noor, A. Ismail, M. F. Md Ahid, and Z. Zakaria, Cytogenetic Profile of de novo Acute Myeloid Leukemia Patients in Malaysia, *Int. J. Biomed. Sci.*, vol. 9, no. 1, p. 26, Mar. 2013. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644412/>
- [25] S. H. Omer and B. K. Elamin, "Prevalence of the different FAB sub type of Acute Myeloid Leukemia related to hematological parameters in Sudanese," *J. Hematol. Blood Disord.*, vol. 3, no. 1, p. 1, 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.15744/2455-7641.3.102>
- [26] D. Pulte, M. T. Redanie, L. Jansen, H. Brenner, and M. Jeffreys, Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups, *Haematologica*, vol. 98, no. 2, pp. 222–229, 2013. [Online]. Available: <https://haematologica.org/article/view/6558>
- [27] Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA Y LMA) - Cuenta de Alto Costo. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/>
- [28] L. María, D. Correa, A. Madrid Muñoz, J. Felipe, C. Vallejo, K. Mauricio et al., "Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010," *Rev. Colomb. Hematol. Oncol.*, vol. 4, no. 2, pp. 40–40, 2017. [Online]. Available: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/236>
- [29] L. Mejía-Buriticá, M. Ocampo-Medina, S. Ospina-Ospina, C. A. Regino-Agamez, G. Vásquez-Palacio, and J. D. Torres-Hernández, "Caracterización clínica y citogenética de una cohorte de pacientes con leucemia promielocítica aguda atendidos en un Hospital Universitario en Medellín, Colombia," *Med. Lab.*, vol. 26, no. 3, pp. 273–286, 2022. [Online]. Available: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/591>
- [30] B. R. Vundinti, S. Korgaonkar, S. Dhangar, F. Jijina, and C. Shanmukhaiah, "Frequency and pattern of chromosomal abnormalities in acute myeloid leukemia from Western India: A retrospective study," *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 19, no. 2, pp. 340–346, Jan. 2023. [Online]. Available: https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2023/19020/frequency_and_pattern_of_chromosomal_abnormalities.30.aspx
- [31] "Leucemia mieloide aguda: datos estadísticos sobre el cáncer," SEER. [En línea]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
- [32] D. Pereira and J. Oliver, "Caracterización de los pacientes con leucemia mieloide aguda en FOSCAL," Universidad Autónoma de Bucaramanga UNAB, 2019. [En línea]. Disponible: <https://repository.unab.edu.co/handle/20.500.12749/1739?show=full>
- [33] S. L. Padilha, E. J. dos S. Souza, M. C. C. Matos, and N. R. Domino, "Acute myeloid leukemia: survival analysis of patients at a university hospital of Paraná," *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, vol. 37, no. 1, pp. 21–27, 2015. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.11.008>
- [34] H. Omer and K. Elamin B, "Prevalence of the different FAB sub type of Acute Myeloid Leukemia related to hematological parameters in Sudanese," *J. Hematol. Blood Disord.*, vol. 3, no. 1, p. 1, 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.15744/2455-7641.3.102>
- [35] S. Fröhling et al., "Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B," *Blood*, vol. 108, no. 10, pp. 3280–3288, 2006. [Online]. Available: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-04-014324>
- [36] S. J. Forman, M. L. Slovak, D. A. Arber, A. S. Stein et al., "Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 119, no. 5, pp. 672–680, 2003. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12760285/>
- [37] H. Mahmood et al., "A review of AML classification: A single institution experience in a developing country," *J. Hematop.*, vol. 7, no. 1, pp. 3–8, 2014. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s12308-014-0198-z>
- [38] L. Duque-Sierra et al., "Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda. Medellín, Colombia," *CIMEL*, vol. 11, no. 2, pp. 72–77, 2006. [Online]. Available: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71711207>
- [39] C. C. Kumar, "Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia," *Genes Cancer*, vol. 2, no. 2, p. 95, 2011. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468751/>
- [40] M. R. Shaikh et al., "Cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia patients," *J. Ayub Med. Coll. Abbotabad*, vol. 32, no. 1, pp. 33–37, 2020. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468751/>
- [41] L. Çalışkan et al., "Chromosomal Anomalies in Bone Marrow Samples of Patients Diagnosed with Hematological Cancer: FISH Results of 109 Cases from one Center," *Aegean J. Med. Sci.*, vol. 5, no. 2, pp. 44–50, 2022. [Online]. Available: <https://doi.org/10.33713/egtbtd.1118486>
- [42] U. A. Awan et al., "Cytogenetic abnormalities in patients with hematological malignancies in Lahore city, Pakistan," *Braz. J. Biol.*, vol. 83, p. e249911, 2021. [Online]. Available: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/tLT9M7jLG8DhMb7n854XXhB/?lang=en>
- [43] C. Schoch et al., "The significance of trisomy 8 in de novo acute myeloid leukaemia: the accompanying chromosome aberrations determine the prognosis," *Br. J. Haematol.*, vol. 99, no. 3, pp. 605–611, 1997. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.1997.4473257.x>
- [44] HA. L. Hemsing, R. Hovland, G. Tsykunova, and H. Reikvam, "Trisomy 8 in acute myeloid leukemia," *Expert Rev. Hematol.*, vol. 12, no. 11, pp. 947–958, 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1657400>

- [45] S N. Shoket et al., "Clinical profile of acute myeloid leukemia in North India and utility of nontransplant measures in its management," *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, vol. 40, no. 5, pp. S44–S53, 2019. [Online]. Available: http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.4103/ijmpo.ijmpo_175_17
- [46] K. Mrozek, "Cytogenetic, Molecular Genetic, and Clinical Characteristics of Acute Myeloid Leukemia With a Complex Karyotype," *Semin. Oncol.*, vol. 35, no. 4, pp. 365–377, 2008. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.04.007>
- [47] O. Bruserud, H. Reikvam, K. J. Hatfield, A. O. Kittang, and R. Hovland, "Acute Myeloid Leukemia with the t(8;21) Translocation: Clinical Consequences and Biological Implications," *J. Biomed. Biotechnol.*, vol. 2011, 2011.
- [48] P. Lin, L. Chen, R. Luthra, S. N. Konoplev, X. Wang, and L. J. Medeiros, "Acute myeloid leukemia harboring t(8;21)(q22;q22): a heterogeneous disease with poor outcome in a subset of patients unrelated to secondary cytogenetic aberrations," *Mod. Pathol.*, vol. 21, no. 8, pp. 1029–1036, 2008. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.92>
- [49] D. A. Arber et al., "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia," *Blood*, vol. 127, no. 20, pp. 2391–2405, 2016. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>
- [50] H. Döhner et al., "Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN," *Blood*, vol. 140, no. 12, pp. 1345–1377, 2022. [Online]. Available: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- [51] Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 de junio de 2020 ;31(6):697-712. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753420360798/fulltext>
- [52] C. Schoch, T. Haferlach, D. Haase, C. Fonatsch, H. Löffler, B. Schlegelberger, et al., "Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients," *Br J Haematol*, vol. 112, no. 1, pp. 118–126, 2001. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02511.x>
- [53] F. Stölzel, B. Mohr, M. Kramer, U. Oelschlägel, T. Bochtler, W. E. Berdel, et al., "Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia," *Blood Cancer Journal**, vol. 6, no. 1, p. e386, 2016. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.114>
- [54] B. Van Der Holt, D. A. Breems, H. B. Beverloo, E. Van Den Berg, A. K. Burnett, P. Sonneveld, et al., "Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukaemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial," *British Journal of Haematology**, vol. 136, no. 1, pp. 96–105, 2007. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2006.06403.x>

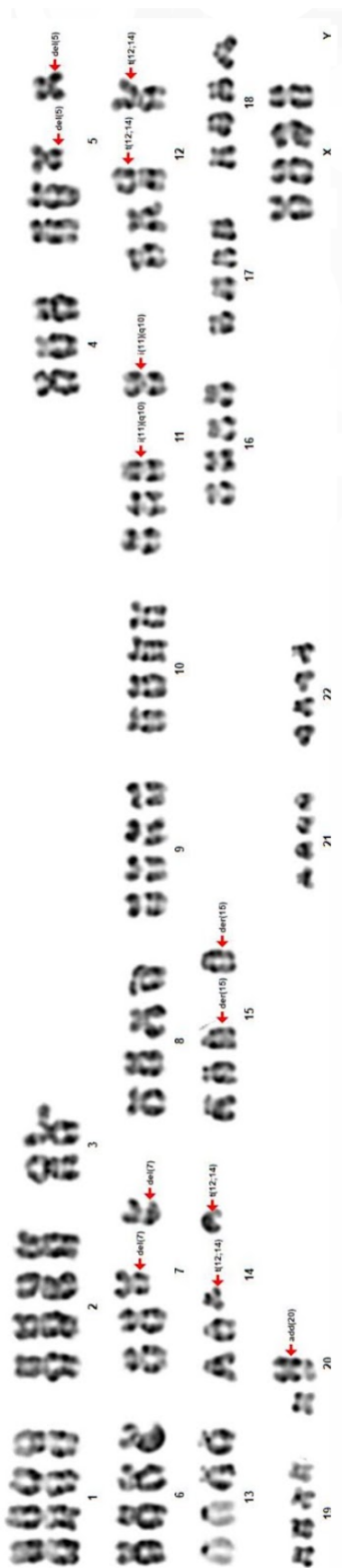


Figura Suplementaria 1. Cariotipo complejo hipertetraploide. 87,XXXX,-3,-3,-4,-4,del(5)(q22)x2,del(7)(q22)x2,i(1)(q10)x2,t(12;14)(p13q13)x2,der(15)x2,-20,-20,add(20)(p13)[cp6]